

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

15

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean RISTELHUEBER

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Février 1913 à Paris

Recherches sur l'Évolution
à longue Échéance
de la Sensibilité Tuberculinique
de l'Homme Sain

Président : M. le Professeur TROISIER

LIBRAIRIE MARCEL VIGNE

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

—
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean RISTELHUEBER

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Février 1913 à Paris

Recherches sur l'Évolution
à longue Echéance
de la Sensibilité Tuberculinique
de l'Homme Sain

Président : M. le Professeur TROISIER

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

1941

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mile J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULQUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.



III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT , Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale
 LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE- RY-RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	E ducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEAN TROISIER

Professeur de clinique de la Tuberculose

Médecin de l'hôpital Laënnec.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur GEORGES LABEY.

Monsieur le Docteur ROBERT SOUPAULT.

Monsieur le Professeur agrégé RAYMOND TURPIN.

Monsieur le Professeur GEORGES GUILLAIN.

Monsieur le Professeur MAURICE VILLARET.

Monsieur le Prof. agrégé L. JUSTIN-BESANÇON.

Monsieur le Docteur Pierre AMEUILLE.

Monsieur le Docteur Jean PARAF.

INTRODUCTION

Il est universellement admis comme vérité bien établie que les réactions tuberculiques positives témoignent de la pénétration du bacille tuberculeux dans l'organisme. Longtemps on a également admis que cette sensibilité à la tuberculine consécutive à la primo-infection est une acquisition définitive, persistant, à quelques fluctuations près, jusqu'à la fin de l'existence. Cette croyance se fonde sur des faits cliniques d'une part, expérimentaux d'autre part.

Cliniquement, en recherchant au hasard la sensibilité tuberculique chez des sujets de 30, 40 ou 50 ans, on la trouve pratiquement toujours positive; on en conclut que cette sensibilité acquise plus ou moins longtemps auparavant, lors de la primo-infection, n'a jamais cessé d'exister.

Expérimentalement, en inoculant à des cobayes des bacilles tuberculeux virulents, même en très faible quantité, on leur confère en 30 à 50 jours une sensibilité tuberculique qui persiste jusqu'à leur mort.

C'est sur ces deux faits que se fonde principalement la croyance en la durée indéfinie de l'allergie tuberculinique. Il s'agirait en somme d'un stigmate indéfiniment acquis, d'une cicatrice indélébile de la primo-infection. Cette croyance était encore étayée par les constatations anatomiques de LOOMIS, PIZZINI, qui concluaient à l'indéfinie persistance du bacille de Koch dans les lésions abortives de la primo-infection.

Or, depuis quelques années, ce dogme bien établi dans les esprits a été battu en brèche à la suite de constatations cliniques, radiologiques et anatomiques, tant en France qu'à l'étranger. Ainsi il est des exceptions à la règle de l'allergie définitivement acquise : même vers la quarantaine on constate quelques réactions négatives, et ces exceptions deviennent de moins en moins rares à mesure que l'on avance en âge. L'allergie évolue constamment. Si pendant la première moitié de la vie on voit s'accroître le taux des réactions positives, on note tardivement une recrudescence du taux des réactions négatives. Ces variations peuvent être étudiées de deux façons différentes :

— Ou bien en la suivant pendant des dizaines d'années chez les mêmes sujets, méthode rigoureuse, mais bien difficile, sinon impossible à réaliser sur une grande échelle.

— Ou bien en la recherchant avec une grande précision quantitative chez de très nombreux sujets de tout âge, indemnes de tout processus tuberculeux

évolutifs, c'est-à-dire ne présentant pas de « tuberculeuse maladie ».

C'est en confrontant différentes statistiques tirées de la littérature française et étrangère que nous dégagerons les grandes tendances évolutives de l'allergie tuberculinique.

Après avoir défini une méthode rigoureuse de recherche de l'allergie eutanée à la tuberculine, et éliminé les causes d'erreur pouvant provenir de l'incidence de la pathologie non tuberculeuse, nous verrons successivement :

— l'influence de l'âge sur l'allergie tuberculinique;

— l'interprétation donnée aux tendances évolutives de l'allergie, ce qui dégagera le rôle primordial des réinfections;

— enfin quelques données expérimentales sur les rapports entre allergie et réinfection.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à notre maître, M. le Docteur AMEUILLE, qui nous a autorisé à exposer des idées qui lui sont chères, et à M. le Docteur CANETTI, qui a bien voulu nous communiquer les résultats de ses belles statistiques et qui nous a guidé dans ce travail.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE DE LA RECHERCHE DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE

Nous envisagerons dans cette étude de l'allergie tuberculinique que des sujets cliniquement non tuberculeux. Les recherches se faisant sur des sujets très divers, souvent en milieu hospitalier, sur des malades atteints d'affections les plus variées, il conviendra d'éliminer la cause d'erreur possible provenant de l'incidence de la pathologie non bacillaire sur l'allergie tuberculinique; cette action s'avérera d'ailleurs pratiquement négligeable, mises à part les classiques maladies allergisantes (rougeole, grippe, maladie de Hodgkin, maladie de Besnier-Bœck), connues de longue date.

Les sujets doivent être de tous âges et également des deux sexes.

L'intradermo-réaction est préférable à la cuti-réaction, elle permet une plus juste appréciation de

l'allergie tant au point de vue qualitatif que quantitatif, elle est plus constante dans ses résultats. On injecte dans le derme 1/10 de centimètre cube de solution de tuberculine brute au 1/1000; puis en cas de négativité, 1/10 de centimètre cube de la solution au 1/100. Presque tous les auteurs sont d'accord pour proscrire l'emploi de solutions plus concentrées qui risquent de produire des réactions non spécifiques. Le pouvoir réactionnel des échantillons de tuberculine doit être vérifié avant l'emploi; les dilutions doivent être préparées de fraîche date.

La lecture de la première réaction est faite à la 48^e heure; en cas de négativité, la dilution au 1/100 est aussitôt injectée. La lecture de la seconde réaction à la 48^e heure permet d'en faire une simultanément de la première à la 96^e heure. Il est en effet possible de rencontrer des réactions retardées. MM. TROISIER et BARIÉTY ont insisté sur ce point. Mais de tels faits restent rares, surtout lorsque de fortes concentrations sont en jeu.

Le résultat doit être noté avec beaucoup de précision, on peut employer le schéma suivant :

- + : papule d'un diamètre de 10 à 15 mm.
environ;
- ++ : papule d'un diamètre de 15 à 20 mm.
environ;
- +++ : papule d'un diamètre de 20 à 25 mm.
environ;

++++ : papule d'un diamètre de plus de 25 mm.
avec une légère réaction générale (température, courbatures, céphalée).

Les réactions de 5 à 10 mm. sont considérées comme douteuses ($\pm$).

Il n'y a pas deux réactions tuberculiniques strictement comparables, les différences étant autant qualitatives que quantitatives. Il faut en effet considérer 3 éléments dans toute réaction tuberculinique :

— le degré d'infiltration globale, qui fait que la réaction a du corps et qui ne s'apprécie qu'au palper ;

— l'aspect du centre de la réaction qui peut être pâle, rosé, phlycténoïde, hémorragique, phlycténulaire ou nécrotique ;

— enfin l'étendue du pourtour érythémateux.

Or s'il est habituel que les 3 caractères aillent dans le même sens, la chose n'est pas constante : il y a des réactions phlycténoïdes ou hémorragiques peu infiltrées, des réactions très infiltrées à centre pâle ou rosé, des réactions tout en érythème. Il existe donc une grande variété d'aspects, parfois bien discordants. Aussi faut-il en lisant la réaction faire une sorte de bilan des trois caractères. Mais c'est l'infiltration globale, le « corps » de la réaction qui importe le plus. Une réaction tuberculinique s'apprécie donc avant tout au palper.

CHAPITRE II

INFLUENCE DE LA PATHOLOGIE NON TUBERCULEUSE ET DU SEXE SUR L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE

Il importe, avant d'examiner les tendances évolutives de l'allergie tuberculeuse, d'éliminer certaines causes d'erreurs venant du fait qu'on peut être amené à étudier l'allergie de sujets atteints d'affections les plus diverses. Cette incidence de la pathologie non tuberculeuse vient-elle modifier l'allergie?

La question a été étudiée par MM. CANETTI et LACAZE sur les 941 malades de leur statistique. Cette incidence paraît pratiquement nulle. Voici groupées de manière schématique les diverses affections rencontrées :

	++ ++	+ ++	++	+ +	+>+	+>+	--	TOTAL
Rhumatismes	1	5	12	22	6	2	6	54
Cancers	0	3	6	15	6	3	6	39
Cardiopathies	4	14	48	75	20	5	20	186
Pneumopathies non tuberculeuses	2	8	14	35	8	6	5	78
Cirrhoses	0	4	16	11	3	1	0	35
Syphilis	0	3	2	6	1	0	2	14
Ictères	1	0	1	6	3	1	2	14
Cholécystites	0	3	1	5	0	0	1	10
Rhumatismes aigus..	3	10	20	16	2	0	7	58
Affections gynécolo- giques	1	1	8	3	1	0	2	16
Diabète	1	1	14	29	6	1	5	57
Syndromes endocri- niens	0	2	2	6	0	0	0	10
Sénilité	1	8	22	30	9	5	16	91
Comas	0	0	0	2	0	0	1	3
Maladies nerveuses..	4	18	33	26	7	4	11	103
Grandes pyrexies ...	0	0	1	4	0	0	1	6
Anémie de Biermer..	0	6	6	5	2	0	5	24
Divers	6	22	46	37	13	5	14	113
TOTAL	24	108	252	333	87	33	104	941

On voit que les taux respectifs de la réactivité s'écartent le plus souvent assez peu de la moyenne générale. Les quelques exceptions à citer sont :

— pour les réactions positives, le taux élevé (21 % contre une moyenne générale de 14 %) de réactions fortes et très fortes dans les maladies du système nerveux (hémiplegies et paraplégies de natures diverses, maladie de Parkinson et de Little, sclérose en plaques) ; de même dans les rhumatismes (22 %, il s'agit presque exclusivement de rhumatismes chroniques de l'âge mûr). Par contre, apparaît la rareté de ces réactions fortes dans le cancer (7,7 %) et dans le diabète (3,5 %) ;

— pour les réactions négatives, on remarque leur taux particulièrement élevé dans le cancer (15 % de réactions entièrement négatives contre une moyenne générale de 11 %; 38 % de réactions négatives ou douteuses au 1/1000 contre une moyenne générale de 24 %).

Seul le cancer semble vraiment agir de manière univoque sur la réactivité tuberculinique, en l'atténuant fortement. Ceci dit, on voit que la pathologie non tuberculeuse ne compte pratiquement pas pour l'allergie.

Pour les mêmes sujets, en classant les résultats suivant le sexe on trouve :

	++ ++	+ ++	++	+	+>+	+>+	—	TOTAL
Hommes	8	36	126	196	51	12	49	478
Femmes	16	72	126	137	36	21	55	473
TOTAL	24	108	252	333	87	33	104	941

Le taux des réactions négatives est sensiblement le même chez les hommes (10,2 %) et chez les femmes (11,9 %), de même que les réactions positives ou douteuses prises ensemble (13,1 % pour les hommes et de 12,3 % chez les femmes).

Par contre il y a beaucoup plus de réactions très fortes chez les femmes que chez les hommes. On ne peut que constater ce fait, il ne vient pas troubler l'étude de l'évolution de l'allergie tuberculinique que nous allons aborder maintenant.

CHAPITRE III

INFLUENCE DE L'ÂGE

Les causes d'erreurs inhérentes à l'affection intercurrente, au sexe, étant écartées, on peut aborder les variations de la sensibilité tuberculinique en fonction de l'âge des sujets. C'est en examinant le déroulement de l'allergie selon l'âge que l'on discerne le plus clairement les différents facteurs qui la conditionnent.

Il faut étudier les réactions tuberculiniques pendant l'enfance, l'adolescence, l'âge adulte, puis la vieillesse. Voici les résultats fournis par les récentes recherches de MM. CANETTI et LACAZE :

	++	+	++	+	+>	+>+	nombre	%	TOTAL
De 15 à 20 ans....	3	6	6	9	3	2	7	19,4 %	36
De 21 à 30 ans....	4	11	23	13	3	0	10	15,6 %	64
De 31 à 40 ans....	4	12	28	41	7	0	10	9,8 %	102
De 41 à 50 ans....	5	21	51	60	11	2	5	3,2 %	155
De 51 à 60 ans....	2	24	62	76	19	10	12	5,9 %	205
De 61 à 70 ans....	6	26	47	79	21	9	31	14,2 %	219
Au-dessus de 70 ans.	0	8	35	55	23	10	29	18,1 %	160
TOTAL	24	108	252	333	87	33	104		941

On remarque déjà sur cette statistique un point capital : l'accroissement de l'intensité des réactions tuberculiniques jusqu'à la trentaine, puis persistance à un seuil élevé, et enfin décroissance tardive. D'autres travaux vont aboutir aux mêmes résultats.

On dispose de deux moyens pour apprécier l'intensité de l'allergie : on peut évaluer le pourcentage de cas respectivement positifs au 1/10000, au 1/1000 et au 1/100. Ou bien se baser sur l'évaluation du pourcentage des réactions fortes, moyennes ou faibles obtenues avec la plus faible dilution employée. Que l'on se place à l'un ou l'autre point de vue on arrive à des résultats comparables.

1° Voyons tout d'abord différentes statistiques selon le taux des réactions positives au 1/100 et au 1/1000. Aux recherches de MM. CANETTI et LACAZE, nous joignons les études de WELLS et SMITH, ARONSON, MAC PHEDRAN et OPIE :

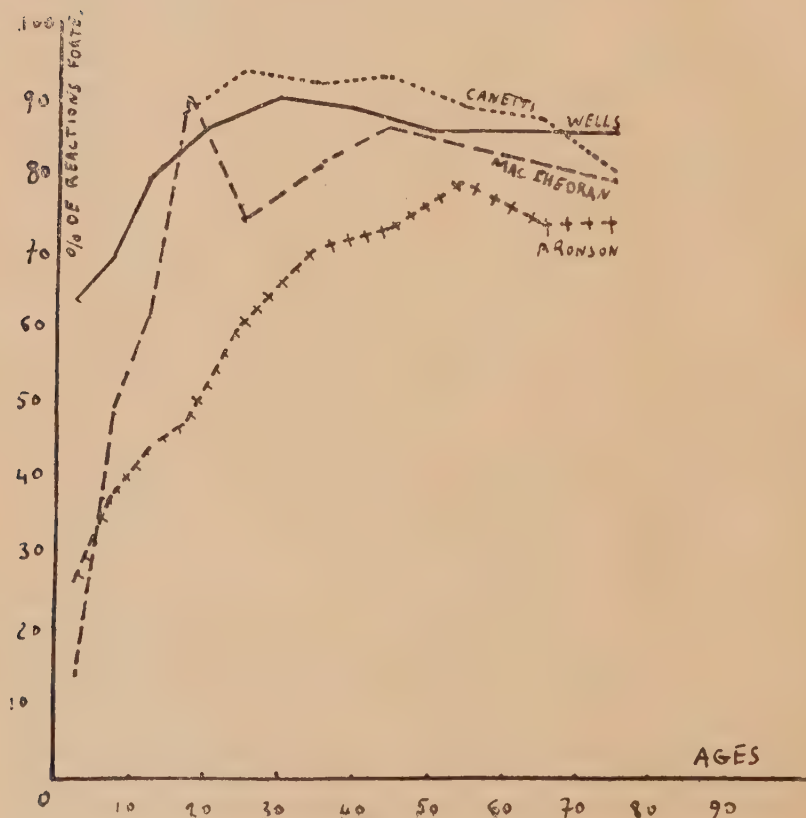
AGE	Wells et Smith		Canetti et Lacaze		Aronson		Mac Phedran et Opie	
	1/1000	1/100	1/1000	1/100	1/1000	1/100	1/1000	1/100
0 à 4 ans.	64	36			26	74	13,2	86,8
5 à 9 ans.	68	32			37,5	62,5	47	53
10 à 14 ans.	79	21			43	57	62,1	37,9
15 à 19 ans.	80	20	89	11	47	43	90	10
20 à 29 ans.	87	13	94,8	5,2	60	40	73,1	26,9
30 à 39 ans.	90,1	9,9	92,4	7,6	70	30	81	19
40 à 49 ans.	89,6	10,4	92,6	7,4	73	27	87,3	12,7
50 à 59 ans.	87,4	12,6	89,6	10,4	79	21	85,7	14,3
			87,7	12,3	74	26		
60 à 69 ans.	86,9	13,1						
70 ans et plus			81	19	74	26		

S'il existe des différences de pourcentage d'une statistique à l'autre pour une même classe d'âges, les lectures faites par un même observateur sur des sujets d'âges différents sont absolument comparables. Les résultats ainsi considérés accusent, quelque soit l'observateur, une même et irréfutable tendance. Partout on note un continuel accroissement de l'intensité des réactions, qui s'apprécie par le taux décroissant de sujets ne réagissant qu'au 1/100. Cet accroissement s'arrête à l'âge de 30 ans dans le travail de CANETTI, 40 ans dans celui de WELLS et SMITH, 50 ans dans celui de MAC PHEDRAN et OPIE, et 60 ans dans celui d'ARONSON. Ce mouvement est, chez tous, particulièrement net dans le jeune âge où l'on constate un véritable effondrement du pourcentage de sujets ne réagissant qu'au 1/100. Ensuite on observe un mouvement inverse qui est une tardive décroissance de l'intensité des réactions, marquée par une reprise du pourcentage de sujets ne réagissant plus qu'au 1/100. Cette reprise se voit vers l'âge de 50 ans dans le travail de CANETTI et dans ceux de WELLS et SMITH, MAC PHEDRAN et OPIE, et à l'âge de 60 ans dans celui d'ARONSON.

Entre ces deux mouvements de croissance et de décroissance allergiques, s'intercale dans le travail de CANETTI et dans celui de WELLS et SMITH, une sorte de palier, un temps de réactivité maxima, englobant une ou deux décades. Dans les deux autres

statistiques les deux mouvements se succèdent sans palier véritable.

Dans tous les cas la part la plus importante revient toujours aussi bien pour le nombre de sujets concernés, que pour celui d'années englobées, au mouvement de croissance et d'intensification de l'allergie. Ces tendances évolutives apparaissent nettement sur les courbes :



2° Si maintenant, on veut voir évoluer l'intensité de l'allergie, non plus à la lumière du nombre de sujets réagissant respectivement au 1/1000 et au 1/100, mais à celle de l'étendue des réactions obtenues avec la plus faible solution employée (1/1000 ou 1/10000) on trouve ceci :

AGE	Wells et Smith		Canetti et Lacaze		Aronson	
	+	> +	+	> +	+	> +
0 à 4 ans	69	31			30	70
5 à 9 ans	60	40			31	69
10 à 14 ans	59	41			30	70
15 à 19 ans	55	45	37,5	62,5	33	67
20 à 29 ans	50	50	25	75	24	76
30 à 39 ans	48	57	48	42	20	80
40 à 49 ans	51	49	44	56	19	81
50 à 59 ans	54,5	45,5	46	54	19	81
60 à 69 ans	67	33	50	50	19	81
70 ans et plus ..			56	44	18	82

La tendance des chiffres sans être aussi éloquente que dans les tableaux précédents garde néanmoins le même aspect. Dans les trois statistiques on note un accroissement notable du pourcentage des réactions fortes au moins jusqu'à l'âge de 30 ans. Pour ce qui est de la décroissance tardive, on ne l'observe pas dans le travail d'ARONSON, où les réactions vont croissant jusqu'au grand âge. Par contre, on l'observe avec la plus grande netteté dans le travail de WELLS et SMITH, et dans celui de CANETTI et LACAZE.

Ainsi, il apparaît que loin de rester toujours égale à elle-même, l'allergie tuberculinique varie d'un âge à un autre dans de notables proportions.

Et ces variations ne sont pas d'une complexité telle qu'elles échappent à toute systématisation. Elle décrivent au contraire deux mouvements simples : l'un constant, fondamental, se poursuivant sur plusieurs décades, c'est l'intensification des réactions tuberculiniques. L'autre moins général et s'étendant sur un temps moins long, c'est la décroissance tardive.

Comment peuvent s'expliquer ces tendances évolutives?

CHAPITRE IV

EXPLICATION DE LA CROISSANCE DU TAUX DES REACTIONS POSITIVES DANS LA PREMIERE MOITIE DE LA VIE

Cet accroissement du taux des réactions cutanées à la tuberculine est une chose qui pourrait au premier abord paraître paradoxale, si on admet que l'allergie soit uniquement la conséquence de la primo-infection. Il est certain que l'allergie produite par une infection tuberculeuse, s'intensifie pendant un certain temps, mais il ne s'agit là que d'une courte période ne dépassant pas quelques semaines, trois ou six mois au maximum. L'expérimentation a bien établi ce fait : il n'y a pas d'exemple d'infection tuberculeuse dont l'allergie aille s'intensifiant au delà, quels que soient les conditions expérimentales, bacilles virulents ou atténués, doses bacillaires massives ou discrètes, espèces animales réceptives ou résistantes. Quelle que soit l'évolution ulté-

rière de l'infection en cause, c'est toujours précocement que l'allergie atteint son acmé. Il pourrait donc paraître surprenant qu'il n'en soit pas de même chez l'homme; c'est que l'homme est soumis de toute évidence à une influence qui s'oppose à la décroissance naturelle de l'allergie, au point non seulement de ralentir ou d'effacer cette décroissance, mais encore de la transformer en croissance. Quelle peut donc être cette influence si particulière d'opposition à la chute de l'allergie?

I. — L'ÂGE

La première de ces influences à laquelle on est amené à penser est l'âge. La tuberculose de l'homme, en effet, s'échelonne sur des dizaines d'années bien souvent, c'est en quoi elle diffère essentiellement des tuberculoses expérimentales, les animaux de laboratoires étant sacrifiés trop précocement pour que l'influence de l'âge puisse se faire sentir sur leur tuberculose.

Dans la tuberculose occulte de l'homme, les choses se poursuivant pendant des décades, le facteur âge peut jouer pleinement et montrer toutes les modifications qu'il est capable d'apporter.

Plusieurs raisons en effet font penser que l'âge joue un rôle dans l'accroissement de l'allergie. Chez l'homme on constate que, à dose infectante et résistance anti-tuberculeuse égale, ces tuberculoses seraient d'autant plus sensibilisantes que leur

porteur a atteint un âge plus avancé. Expérimentalement Allen KRAUSE signalait que les cobayes âgés se sensibilisent beaucoup plus facilement à la tuberculine que les cobayes jeunes, chose vérifiée par tous les expérimentateurs.

On peut également tirer des arguments en faveur de cette notion de l'intensification de l'allergie avec l'âge, de la pathologie non bacillaire. On remarque tout d'abord que le très jeune âge est bien peu favorable à la fabrication des anticorps : les vaccinations échouent plus souvent chez le nourrisson que chez l'enfant, plus souvent chez l'enfant que chez l'adolescent. Pour une infection vaccinnante égale, le taux d'antitoxines diphtériques fabriqué par l'adolescent ou le jeune adulte est plus élevé que celui fabriqué par l'enfant. L'antitoxine staphylococcique, qui peut exister en quantité plus ou moins grande dans le sérum des sujets normaux, a été recherchée dans le sérum de sujets d'âges différents par BRZEZINSKI en Pologne. Le taux de cette antitoxine a été trouvé croissant jusqu'à l'âge de 20 à 30 ans où il atteignait un maximum. BROKMAN et PRZESMYCKI ont entrepris des recherches analogues vis-à-vis de la toxine du bacille de Shiga-Kruse au moyen d'une réaction cutanée à la toxine de ce germe, réaction qui est négative quand il y a présence d'antitoxine. Les résultats sont superposables aux recherches précédentes, accroissement de l'antitoxine jusqu'au début de l'âge adulte; or, la dysenterie n'est pas fréquente à Varsovie où la sta-

tistique a été établie, la présence des anticorps ne doit pas être l'expression de l'infection par les germes.

Ces données restent vraies en examinant, en rapport avec l'âge, l'apparition des anticorps envers les antigènes non infectieux. Les recherches sur la teneur en iso-anticorps dans le sang humain, initiées par L. HIRSZFELD, ont été effectuées sur une vaste échelle par THOMSEN et KETTLE qui ont établi la teneur en iso-anticorps dans le sang des individus de différents âges : les anticorps qui se trouvent chez les nouveau-nés comme don provenant de la mère, disparaissent rapidement, ensuite apparaissent des anticorps propres, atteignant la plus grande intensité entre la cinquième et la dixième année de la vie. Des observations semblables ont été faites par L. HIRSZFELD et J. SEYDEL pour les agglutinines. FRIEDBERGER a déterminé chez l'homme dans les différentes catégories d'âges la teneur en hémolysines pour les hématies du mouton.

Toutes ces recherches aboutissent au même résultat : après une certaine période de vide immunologique occupant les premiers mois de la vie, les anticorps augmentent pour atteindre la plus grande intensité dans la jeunesse.

Il existe donc un phénomène général de « maturation sérologique » qui s'opère sans même que les antigènes homologues aient à multiplier leurs agressions. L'impulsion première donnée, il semble que pendant longtemps, la fabrication d'anticorps se

poursuive d'elle-même, sans qu'il soit besoin d'une intervention réitérée des agents de spécificité.

On pourra objecter que l'établissement de la sensibilité tuberculinique est indépendant de ce processus de « sérogénèse ». La présence d'anticorps spécifiques dans le sérum de sujets tuberculisés n'est qu'un phénomène contemporain, et non responsable de l'allergie. *Mais le jeune âge est tout aussi médiocre dans l'acquisition des sensibilités qu'il l'est dans la fabrication des anticorps.* La plus grande rareté des accidents sériques chez l'enfant ainsi que chez l'adulte est un fait bien connu. Toutes les maladies attribuées à la sensibilisation se voient incomparablement plus souvent à l'âge adulte qu'auparavant. Ici aussi, on ne peut invoquer pour expliquer une sensibilisation donnée, la sommation des agressions avec l'âge, puisqu'on possède l'exemple d'agents sensibilisants apportés par la vie professionnelle, ne commençant donc que tardivement leur action, et ne mettant pas pour cela nécessairement longtemps à amener des troubles pathologiques. Il y a donc une propension à la sensibilisation qui croît avec l'âge : propension aussi certaine pour les sensibilisations du type anaphylactique, c'est-à-dire celles avec réactions brutales à l'injection déchaînante et transmissibles passivement, que pour celles plus générales du type allergique, à réactions plus lentes et non transmissibles passivement.

Malgré tous ces arguments, peut-on expliquer l'intensification progressive de l'allergie par le seul

vieillessement? Il ne semble pas qu'il faille en rester là. Au cours de l'expérimentation, le vieillissement est moins important qu'au cours de l'infection humaine, mais il n'en existe pas moins; or il n'arrive pas à contrecarrer la chute de l'allergie.

On serait alors amené à penser que si le vieillissement empêche la chute de l'allergie chez l'homme, ce n'est pas par une action continue, exercée à tout moment, mais par quelque poussée subite, assez tardivement déclanchée pour qu'elle ne puisse être observée au cours de l'infection tuberculeuse expérimentale; cette hypothèse ne peut être soutenue puisque l'action du vieillissement ne peut être que continue.

Ce que l'âge arrive vraisemblablement à faire *c'est de conférer à une primo-infection tardive un plus grand pouvoir sensibilisant*, c'est de faire qu'à densité d'infection et résistance antituberculeuse égales, une primo-infection d'adolescent soit plus allergisante qu'une primo-infection d'enfant; mais de croire que le vieillissement de l'homme puisse à lui seul, sans l'intervention d'éléments nouveaux, empêcher le déclin allergique inhérent à toute infection tuberculeuse, à la primo-infection humaine comme aux autres, serait aller à l'encontre de toutes les données expérimentales.

II. — ROLE DE LA SENSIBILISATION AU BOUILLON GLYCÉRINÉ DANS LA DÉTERMINATION DE L'ALLERGIE CUTANÉE A LA TUBERCULINE.

Avant de poursuivre plus loin la discussion, il importe d'éliminer une cause d'erreur possible provenant de l'introduction dans le derme d'albumines étrangères contenues dans le bouillon glycérimé servant de vecteur à la tuberculine.

La question a été étudiée par TROISIER et MONNEROT-DUMAINE avec la Cuti-Réaction. Ils font une étude comparative de la cuti-réaction à la tuberculine et à un bouillon glycérimé concentré, identique à la tuberculine brute mais préparée sans bacilles. Les scarifications sont faites en même temps au voisinage l'une de l'autre.

Les résultats obtenus chez 244 sujets d'âges divers montrent :

- de 0 à 10 ans, aucune réaction positive au bouillon glycérimé;
- de 11 à 20 ans, 11 % de réactions positives au bouillon glycérimé;
- à l'âge adulte, 19 % de réactions positives au bouillon glycérimé.

Une première constatation est que les réactions au bouillon témoin ne surviennent que chez des sujets réagissant également à la tuberculine, ce qui n'est pas étonnant puisque la vieille tuberculine contenant toutes les substances du bouillon ne pourrait pas être inactive là où le bouillon donne une

réaction, mais un fait est capital c'est que, chez un sujet donné, la réaction à la tuberculine est toujours plus intense que la réaction témoin.

D'autre part, comme infiltration, comme évolution, comme séquelles locales, la réaction du bouillon ne se distingue en rien de la réaction à la vieille tuberculine. Cette morphologie identique ne laisse pas que d'être fort troublante et pour un observateur non prévenu, la réaction témoin positive donnerait exactement l'impression d'une réaction de Pirquet positive, surtout lorsque ses dimensions transversales atteignent 3 millimètres de diamètre comme c'est fréquent, et lorsque l'infiltration dermique est étendue à la même zone.

Il faut donc admettre que le bouillon glyciné doit ses propriétés aux protéines animales qu'il contient, cependant les sujets en expérience n'avaient pas de raisons particulières de réagir aux protéines. Parmi ceux qui réagissaient au témoin les auteurs n'ont presque jamais noté dans leurs antécédents de manifestations asthmatiques, urticariennes, ou migraineuses. Par contre, des asthmatiques ne réagissaient pas au bouillon bien qu'ayant une réaction de Pirquet positive. Rien ne vient donc étayer la thèse d'une simple anaphylaxie protéinique. D'autre part il ne semble pas que les malades cliniquement tuberculeux réagissent plus souvent que les autres au bouillon.

Un autre fait important est tiré de l'étude comparée de la réaction tuberculinique et du bouillon

aux différents âges. La proportion des réactions positives au bouillon témoin s'élève considérablement avec l'âge, ce qui semblerait corroborer la notion de la maturation sérologique. En effet, le taux de réactions positives au bouillon, relativement élevé à l'âge adulte, n'est que de 11 % entre 11 et 20 ans et pratiquement nul dans les premières années. La peau acquerrait donc avec l'âge des aptitudes réactionnelles différentes. Mais faut-il aller jusqu'à conclure que la réaction de la peau à la tuberculine serait d'abord spécifique chez l'enfant, lors d'une primo-infection latente ou patente, pour faire place ultérieurement à des réactions aspécifiques chez l'adulte du fait du vieillissement de l'infection, réactions vis-à-vis des protéines du bacille mais aussi vis-à-vis des protéines banales du bouillon? Cette hypothèse paraît controuvée du fait qu'on observe des réactions témoins positives à un âge où la tuberculisation n'est pas ancienne, et surtout du fait que l'on a relevé des réactions très nettes au bouillon chez des adultes entrant cliniquement dans la tuberculose.

Les aptitudes réactionnelles différentes sont pourtant certaines. Chez l'enfant, tous les tests cutanés quels qu'ils soient sont plus faciles à lire. La peau de l'adulte, soumise depuis l'enfance à une série de sommations toxiques variées, n'a plus cette quasi-virginité réactionnelle du jeune enfant. Dès lors, en face des protéines elle réagit souvent inconsiderement, irrégulièrement, spécifiquement. La

peau de l'adulte finit par présenter une co-sensibilisation à diverses protéines, spécifiques ou non, témoignant d'une co-allergie vis-à-vis de ces substances.

La question de la spécificité de la cuti-réaction à la tuberculine tourne autour des protéines spécifiques ou aspécifiques. TROISIER et MONNEROT-DUMAINE ont entrepris des recherches avec une tuberculine provenant de cultures en milieu synthétique préparé sans protéine (cultures sur milieu de SAUTON), qui donnent des cultures très riches en corps bacillaires. Les auteurs ont retrouvé chez tous les sujets présentant une réaction positive à la tuberculine brute de l'Institut Pasteur, une réaction positive avec la tuberculine de SAUTON. Mais si les réactions à la tuberculine de SAUTON ne furent jamais plus fortes que les réactions à la tuberculine habituelle, elles ont presque toujours présenté une infiltration plus discrète.

Voilà donc une tuberculine préparée comme la tuberculine ordinaire, mais qui ne renferme d'autres protéines que celles élaborées par le bacille et qui donne des réactions cutanées généralement moins fortes que celles données par la tuberculine ordinaire riche en protéines et en albumoses étrangères. Les réactions cutanées à la tuberculine SAUTON posséderaient un degré de spécificité auquel ne pourrait prétendre la tuberculine brute, l'élément spécifique de cette dernière ne correspon-

dant qu'à une partie des phénomènes phlegmasiques observés.

En somme, la spécificité de la cuti-réaction à la tuberculine semble sortie diminuée des recherches de TROISIER et MONNEROT-DUMAINE. Les mêmes arguments peuvent-ils être opposés à l'intra-dermo-réaction de MANTOUX, ce qui viendrait entacher d'un léger coefficient d'excès les statistiques utilisées dans notre travail. Les albumines introduites dans l'épaisseur du derme étant alors très diluées (le taux utilisé ne dépasse rarement 1/100). Les mêmes causes d'erreurs vont-elles entrer en ligne de compte?

Une statistique établie en Amérique par F.-H. HEISE et LAWRASON-BROWN vient répondre à cette question. Par des injections intradermiques de tuberculine et de bouillon glyciné, les auteurs établissent dans quelles proportions la réaction inflammatoire de la peau est due au bouillon glyciné contenu dans la tuberculine. La dose de dilution injectée est toujours de 1/10 de cc. On commence par une injection de 1/10000 de milligr. pour les deux produits; en cas de réactions négatives on augmentait de 10 et ainsi de suite jusqu'à obtenir une réaction inflammatoire de 18 mm.

Sur 443 sujets qui furent ainsi éprouvés, on trouve :

— 377 sujets — soit 87 % — réagissent à la tuberculine seulement;

— 17 sujets — soit 4 % — réagissent à la tuberculine et au bouillon;

— 4 sujets — soit 0,9 % — réagissent au bouillon seulement.

Encore dans ces derniers cas est-il à peu près certain, selon les auteurs, qu'il s'agit en grande partie d'erreur de lecture ou de notation, ce qui tendrait à minimiser encore ce taux de réactions au bouillon seulement.

Enfin, dans 45 cas, la tuberculine produisit une réaction de 18 mm., alors que le bouillon ne donnait en même temps qu'une réaction de 10 mm.

Par conséquent, en se basant sur une réaction de 18 mm., on peut dire que 422 des 443 sujets éprouvés (soit 95 %) réagissent à la tuberculine exclusivement, mais le fait marquant de cette statistique est de souligner que le bouillon ainsi dilué n'a que peu de tendance à produire des réactions inflammatoires dans la peau; il ne rentre que pour une très faible part dans les résultats de l'intradermo-réaction.

Les réactions dues au bouillon, qui sont à considérer dans les cuti-réactions, ne rentrent pratiquement pas en ligne de compte quand il s'agit de test de MANTOUX, où la tuberculine est toujours fortement diluée.

Ayant ainsi réduit à sa juste valeur le rôle du bouillon glycérimé servant de vecteur à la tuberculine, nous pouvons aborder l'étude de l'influence de la réinfection tuberculeuse sur l'extension de l'allergie, influence qui semble déterminante.

III. — ROLE DE LA RÉINFECTION TUBERCULEUSE DANS LE DÉTERMINISME DE L'ALLERGIE CUTANÉE A LA TUBERCULINE.

La réinfection tuberculeuse apparaît comme le facteur principal d'accroissement de l'allergie chez l'homme. Cette réinfection existe aussi sûrement que la primo-infection, elle s'observe presque aussi souvent. CANETTI a récemment attiré l'attention sur ce fait et en a bien établi l'importance dans l'évolution générale de la tuberculose humaine. Rappelons brièvement les arguments venant à l'appui de cette thèse.

Argument épidémiologique tout d'abord : les sources de primo-infection de l'enfant sont obligatoirement des sources de réinfection pour l'adulte, d'autant plus que celui-ci, par son mode de vie actif, est plus soumis aux contaminations que l'enfant.

Arguments radiologiques et anatomiques. L'examen radiologique systématique de grandes collectivités supposées saines fait découvrir un grand nombre de ces foyers abortifs qui auraient échappé sans lui, car ils n'attirent pas l'attention par des troubles de la santé; il s'agit d'opacités limitées sans avenir pathologique, dont la fréquence semble croître avec l'âge. Mais la radiologie ne découvre parmi ces lésions que celles qui remplissent des conditions de taille, de siège, de degré d'infiltration par les sels calcaires, c'est-à-dire un petit nombre.

Par contre, les examens anatomiques de sujets morts d'affections autres que la tuberculose ont montré à MM. AMEUILLE, SAENZ et CANETTI la fréquence de ces résidus : 67 %. Si l'on considère l'exiguïté extrême qui est habituelle à ces reliquats de réinfections abortives, ce qui les rend bien difficiles à découvrir, on peut admettre que ce chiffre reste au-dessous des réalités. L'origine surtout exogène de ces lésions a été établie par les mêmes auteurs.

La réinfection est donc une réalité certaine et son rôle dans l'intensification progressive de l'allergie est déterminant. Elle explique que l'on n'observe pas la disparition de la sensibilité tuberculinique entre 30 et 50 ans; c'est que la réinfection rallume l'allergie. Si, dans les tuberculoses expérimentales il y a chute de l'allergie, c'est que les animaux en expérience sont à l'abri de toute réinfection. La chose a été observée chez le veau (CALMETTE et GUÉRIN) et chez le mouton (BRUNO LANGE). Chez l'homme, la réinfection bénéficie de deux facteurs qui viennent renforcer son pouvoir allergisant : l'âge, facteur non spécifique, comme il a été vu, un adulte se prête à une sensibilisation plus intense; enfin l'infection tuberculeuse antérieure intervient comme facteur spécifique. La réinfection paraît nourrir son allergie des matériaux allergiques laissés par l'infection préalable. Nous reviendrons sur ces faits.

On trouve dans le travail de MM. MAC PHEDRAN et OPIE une nouvelle confirmation du rôle prépondérant de la réinfection dans l'intensification de l'allergie. Ces auteurs présentent des documents sur l'intensité des réactions tuberculiniques selon que les sujets en cause vivaient ou non au contact de cracheurs de bacilles, par conséquent s'exposant ou non à de fréquentes réinfections. On voit alors chez les réinfectés une précocité remarquable de réactions fortes :

SUJETS NON EXPOSES				SUJETS EXPOSES				
Sur 100 sujets allergiques le sont :								
AGE	à 0,01 mgr. déjà		à plus de 0,01 seulement		à 0,01 mgr. déjà		à plus de 0,01 seulement	
0 à 4 ans ..	13,2		86,8		79,8		20,2	
5 à 9 ans ..	47		53		82		18	
10 à 14 ans ..	62		38		85,3		14,7	
15 à 19 ans ..	90		10		81,3		18,7	

(Pour les sujets exposés, les tuberculeux évolutifs, dont les auteurs américains tenaient compte, ont été défalqués.)

Ces chiffres montrent avec une grande netteté ce qu'arrivent à faire les réinfections. Chez les sujets exposés il y a dès les premières années une grande prépondérance de réactivités fortes, bien que le jeune âge soit peu favorable à l'acquisition des sensibilités intenses.

La simple réitération des infections provoque en cinq ans une progression allergique supérieure à celle assurée par les sujets non exposés en quinze ans. Toute l'importance de la réinfection apparaît ainsi clairement. C'est elle qui tient sous sa dépendance l'évolution à longue échéance de l'allergie.

Tels sont les faits qui peuvent actuellement expliquer la notion d'intensification de l'allergie. Nous avons vu le rôle contingent de l'âge, celui prépondérant de la réinfection. Ces mêmes facteurs interviendront dans l'autre tendance évolutive de l'allergie pendant la deuxième moitié de la vie, dont nous allons maintenant entreprendre l'étude.

CHAPITRE V

LA TENDANCE A L'EXTINCTION DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE A PARTIR DE LA CINQUANTAINE

Si l'allergie tuberculinique était une sorte de cicatrice indélébile laissée par la primo-infection, le taux des réactions positives devrait aller constamment en croissant. La chose se vérifie, on l'a vu, d'une façon éclatante pour l'enfance et l'adolescence. Mais si l'on poursuit l'étude sur des sujets plus avancés en âge, on s'aperçoit qu'il n'en est plus de même, bien au contraire, le nombre de réactions négatives devient de plus en plus grand quand on expérimente chez des sujets plus âgés. Revenons sur les observations d'extinctions des réactions tuberculiniques avec l'âge.

I. — LES FAITS D'EXTINCTIONS DES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

En 1911 déjà, OPPENHEIM et LE COZ avaient fourni une statistique fort intéressante des réac-

tions cutanées à la tuberculine chez le vieillard de plus de 60 ans. Leurs chiffres dénotaient une proportion globale assez élevée de résultats négatifs (23 %), mais ils n'ont pas distingué de réactions d'un type intermédiaire, et n'ont pas suffisamment classé les réactions suivant l'âge.

Beaucoup plus tard, BURNAND fait justement remarquer qu'on ne trouve pas dans la littérature des statistiques portant sur les résultats de la cuti-réaction aux différents âges chez l'adulte. Toutes se bornent à signaler la presque constance des réactions positives après la jeunesse. Il serait intéressant de contrôler si, après 50 ans, cette constance existe encore.

C'est cette lacune qui a incité MM. TROISIER, DEVELAY et WEISS-ROUDINESCO à entreprendre une recherche chez les sujets de plus de 70 ans. Ils expérimentent sur des pensionnaires de trois maisons de retraite de l'Assistance Publique, qui y finissent leur vie dans d'excellentes conditions hygiéniques, à l'abri de toutes infections. Beaucoup présentent des antécédents bacillaires évidents (hémoptysies, bronchites suspectes, morbidité familiale tuberculeuse), et à l'examen clinique, des signes de sclérose pulmonaire, des champs de matité, souvent d'importantes modifications radiologiques, mais ne possédant plus de bacilles dans l'expectoration : en un mot, tuberculose stabilisée, même en voie de régression de virulence.

Chez de tels sujets on constate :

— De 70 à 80 ans :

82 % de réactions franchement positives;

14,4 % de réactions intermédiaires;

3,6 % de réactions nettement négatives.

— Au-delà de 80 ans :

59,3 % de réactions positives;

29,6 % de réactions intermédiaires;

11,1 % de réactions négatives.

Ces résultats sont déjà loin du postulat de la persistance indéfinie de l'allergie tuberculinique.

Enfin, dans la statistique de CANETTI et LACAZE, que nous avons déjà envisagée, on voit que si, entre 41 et 50 ans, 3,2 % seulement des sujets ne réagissent pas à la tuberculine, entre 51 et 60 ans il y en a 5,9 %, entre 61 et 70 ans 14,2 %, et au-delà 18,1 % ne réagissent plus; ce taux atteint presque celui de l'adolescence.

On trouve également dans la littérature étrangère des travaux aboutissant aux mêmes conclusions.

M. G. KAYNE entreprend un travail portant sur 397 sujets. Les résultats sont les suivants :

Age	Nombre de sujets étudiés	% de réactions négatives même au 1/100 ^e
0 à 14 ans	51	49 %
15 à 29 ans	64	17 %
30 à 44 ans	57	7 %
45 à 59 ans	78	15 %
60 ans et plus ...	147	14 %

Dans cette statistique, l'accroissement de la négativité avec l'âge est plus irrégulier que dans celle de CANETTI et LACAZE, mais la tendance générale n'en est pas moins nette.

MM. WELLS et SMITH font une étude considérable sur 5.555 sujets de toutes couleurs de la Jamaïque. Voici leur résultat :

Age	Nombre de sujets éprouvés	% de réactions négatives même au 1/100 ^e
0 à 4 ans	555	65 %
5 à 9 ans	605	45 %
10 à 14 ans	502	28 %
15 à 19 ans	600	16 %
20 à 29 ans	1.558	7 %
30 à 39 ans	781	4 %
40 à 49 ans	443	2,3 %
50 à 59 ans	303	3,6 %
60 a. et au-dessus	208	7,3 %

M. ARONSON, de son côté, établit une très importante statistique portant sur 12.028 noirs et 612 blancs des districts méridionaux des Etats-Unis, population en grande partie rurale.

Voici les résultats :

Age	Nombre de sujets éprouvés	% de réactions négatives même au 1/100 ^e
0 à 4 ans	826	84 %
5 à 9 ans	2.209	70 %
10 à 14 ans	2.516	50 %
15 à 19 ans	1.710	30 %
20 à 29 ans	1.931	21 %
30 à 39 ans	1.183	16 %
40 à 49 ans	1.123	11,5 %
50 à 59 ans	669	12,6 %
60 à 69 ans	298	12,5 %
70 ans et plus ..	116	22 %

Le facteur racial n'entre pas en ligne de compte, la réactivité tuberculinique des noirs étant aussi intense que celle des blancs. M. ARONSON fait même remarquer que, lorsque le nombre des blancs examinés est assez considérable pour être comparé au nombre de noirs, on trouve un plus grand pourcentage de ces derniers réagissant à la tuberculine. De même, les sujets de couleur soumis au test réagissent plus à la tuberculine que les blancs, à la fois qualitativement et quantitativement.

Ce n'est donc pas seulement au hasard d'une seule statistique qu'apparaît le remarquable accroissement du taux des réactions négatives avec l'âge mûr et la vieillesse. Toutes tendent à montrer les mêmes tendances. Les faits relevés dans la littérature étrangère viennent confirmer les observations faites en France.

Envisageons maintenant quelles causes peuvent être invoquées à l'origine de ce phénomène.

II. — LES CAUSES DE LA DÉCROISSANCE TARDIVE DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE

Différents facteurs peuvent être considérés pour expliquer la décroissance tardive de l'allergie tuberculinique. Nous discuterons successivement le rôle de l'anergie terminale, de l'âge, de l'absence des réinfections.

a) L'énergie terminale a-t-elle un rôle?

On pourrait croire que l'anergie terminale est responsable de la disparition de l'allergie dans la vieillesse, anergie due aux affections dont les sujets en cause mourront avant peu, anergie plus fréquente aux grands âges puisque c'est alors que l'on meurt davantage.

Cette hypothèse doit être absolument écartée; les travaux de TROISIER, DÉVELAY, WEISS, ROUDINESCO, de WELLS et SMITH, d'ARONSON ne concernent que des sujets bien portants. CANETTI a examiné, il est vrai, des sujets hospitalisés, mais, d'une part, aucun n'était en état de mort imminente, d'autre part, nous l'avons vu, l'affection intercurrente n'influence que peu les réactions à la tuberculine.

La conception de l'anergie terminale a une importance très restreinte. Il n'y a qu'une maladie où l'anergie terminale à la tuberculine soit assez fréquente et relativement précoce, pouvant s'installer parfois des semaines avant la mort, c'est la tuberculose elle-même; or, aucun des sujets envisagés dans les statistiques citées n'était tuberculeux.

b) Rôle de l'âge.

Peut-on admettre que c'est la « cachexie sénile » qui suspend parfois la réactivité tuberculinique chez les vieillards? L'âge, dont nous avons invoqué l'influence pour expliquer l'accroissement du taux

des réactions positives dans l'adolescence, interviendrait-il dans le mouvement inverse survenant dans la vieillesse? Il y aurait ainsi un long accroissement de l'aptitude à la sensibilisation auquel ferait suite un tardif effondrement de cette faculté, dû aux nombreuses modifications amenées par la sénilité. Ce qui tenterait de faire admettre cette supposition, c'est que l'on observe parfois l'affaiblissement d'autres réactions de l'organisme. Y aurait-il, en un mot, une décroissance globale de la réactivité?

Cette interprétation apparaît tout de suite inexacte du fait d'une constatation expérimentale formelle : il est très facile de rendre allergiques des sujets âgés par une simple inoculation de B. C. G. MM. TROISIER, DEVELAY et WEISS-ROUDINESCO injectent à 10 sujets âgés de 78 à 93 ans, 1/50 de milligramme de B. C. G. dilué dans une solution salée isotonique. Sept de ces sujets avaient des cuti-réactions entièrement négatives, trois avaient des cuti-réactions frustes ou retardées. L'inoculation de cette faible dose de bacilles atténués fut néanmoins suivie d'une transformation radicale des réactions. Examinés au bout de quatre mois, les dix vieillards présentèrent dans neuf cas des réactions franchement positives. Sur les sept sujets à réactions négatives, six présentèrent dans les 40 heures une réaction à la tuberculine de 6 à 7 mm. de diamètre avec infiltration sous-dermique; chez le septième, il n'y eut qu'une réaction faible

obtenue en réinoculant la tuberculine une deuxième fois au même point cutané. Les trois sujets à cuti-réactions primitivement frustes eurent des réactions plus marquées que les précédents.

De son côté, M. CANETTI a inoculé du B. C. G. à 30 sujets insensibles dont 18 avaient dépassé 60 ans; ils reprirent aisément l'allergie tuberculeuse.

Ainsi donc l'introduction parentérale d'une faible dose de bacilles tuberculeux atténués provoque dans l'organisme des vieillards, même octogénaires ou nonagénaires, des réactions identiques à celles d'individus jeunes. C'est dire qu'il est impossible de considérer l'organisme du vieillard comme incapable de se comporter comme un organisme jeune vis-à-vis du bacille tuberculeux.

c) Rôle de la raréfaction des causes d'infection tuberculeuse.

Le facteur déterminant de l'accroissement de l'allergie, la réinfection tuberculeuse, paraît jouer ici aussi un rôle très important. La moindre activité du vieillard a pour conséquence immédiate la raréfaction des possibilités de réinfection. Après 70 ans, les fréquentations sont souvent moins nombreuses, les déplacements plus rares, l'activité professionnelle ralentie, puis abandonnée. Toutes ces conditions diminuent beaucoup les risques de réinfection. Contrairement à l'enfant qui augmente sans cesse ses chances d'infection, le vieillard voit dimi-

nuer les siennes. Que vont alors devenir les reliquats anatomiques des poussées abortives antérieures devant cette absence de réinfection?

De leurs recherches, LOOMIS, puis PIZZINI concluent à la virulence indéfinie des cicatrices tuberculeuses; de cette notion on concluait à la persistance indéfinie de l'allergie tuberculinique. Or, les expériences de ces auteurs s'avèrent insuffisantes. Récemment, MM. P. AMEUILLE, SAENZ et CANETTI ont repris la question; ils ont pratiqué des prélèvements aseptiques au cours d'autopsies et ont inoculé à l'animal les lésions ainsi isolées. A leurs propres résultats, ils ont ajouté ceux relevés dans la littérature mondiale. Voici les résultats d'ensemble :

Sur 202 lésions encore caséuses, 103 se sont montrées négatives, soit 51 %. Sur 525 lésions calcifiées, 431, soit 82 %, et sur 134 lésions fibreuses, 115, soit 85 %. Il s'agissait aussi bien de lésions de primo-infection que de réinfection, de lésions pulmonaires et ganglionnaires. A l'étranger, ce sont les travaux de EASTWOOD et GRIFFITH, OPIE et ARONSON, RUBINSTEIN et TRIUSS, WEBER, SCHMITZ, UNGERMANN qui viennent en tous points confirmer ces faits.

Il est donc faux que de croire que le bacille de Koch survit indéfiniment dans les lésions abortives; sa disparition, au contraire, est très fréquente et assez rapide puisqu'elle s'amorce dès le stade ca-

séaux pour se compléter aux stades fibreux et de calcification. Cette stérilisation des lésions explique fort bien la diminution de l'allergie.

Ainsi, c'est par le jeu même des tendances inhérentes à l'infection bacillaire que s'opère l'épuisement allergique des vieillards; ce qui vient à leur manquer, ce n'est pas leur faculté de réagir, mais simplement la réinfection qui entretient l'allergie.

Parmi les travaux que nous avons cités, il est des cas où cette absence de réinfection paraît évidente. Les vieillards d'hospice examinés par MM. TROISIER, DÉVELAY et WEISS-ROUDINESCO, vivent dans des chambres individuelles dans des conditions d'hygiène parfaite « qui semblent prolonger leur existence », conditions idéales pour la cessation de toute réinfection. Aussi observe-t-on un véritable effondrement du niveau moyen de l'allergie d'une décade à l'autre.

L'extinction totale de l'allergie n'est que l'aboutissant possible de cette décroissance. Son existence est bien démontrée par la possibilité de constatation radiologique de calcifications pulmonaires, indéniables cicatrices de tuberculose, chez des sujets ne réagissant pas à la tuberculine.

Telles sont les connaissances actuelles sur les grandes tendances évolutives de l'allergie dans le courant de la vie humaine. Elles ne sont encore

qu'incomplètes, générales, ne faisant état que de données statistiques. Elles amènent néanmoins des faits nouveaux, la notion de la persistance indéfinie de l'allergie tuberculinique est aujourd'hui dépassée.

CHAPITRE VI

L'EXTINCTION DES REACTIONS TUBERCULINIQUES CHEZ LES JEUNES SUJETS

A côté des grandes tendances évolutives de l'allergie tuberculinique, il arrive de constater des cas qui semblent faire exception aux grandes règles que nous avons envisagées : on voit parfois des extinctions précoces en discordance avec le rapide et durable accroissement habituel à la jeunesse.

Voyons tout d'abord les faits :

I. — LES FAITS D'EXTINCTION DES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES CHEZ LES JEUNES

MM. DEBENEDETTI, TRESSARIEUX et BALCAIRIES rapportent le cas de 130 jeunes soldats dont la cuti-réaction est négative (réactions faites deux fois et lues à la 48^e heure) et dont les examens radiographiques ont montré : 34 images normales (soit

26 % des cas) et 96 images « chargées » (soit 74 %). Sur ces 96 clichés, on distingue : 11 images de calcifications périhilaires, 35 images avec un renforcement plus ou moins accusé de la trame, 49 images avec à la fois calcifications périhilaires et augmentation de trame. Enfin, une image où existait une pachypleurite diaphragmatique.

MM. KOURILSKI et ONG-SIAM-GWAN, au cours de recherches systématiques, ont observé trois cas où l'évolution de la cuti-réaction a pu être suivie de bout en bout au cours d'un épisode de primo-infection tuberculeuse. Positive au moment de la découverte du foyer ganglio-pulmonaire, elle devient très forte au moment où celui-ci disparaissait pour diminuer progressivement au point que, deux ans après la rétrocession radiologique complète du foyer, la cuti-réaction était négative. L'intra-dermo-réaction de contrôle ne se montre positive que pour les fortes concentrations, et encore très faiblement. Dans ces observations, il s'agissait d'enfants ou d'adolescents.

En 1936, MM. POPPERT et AUBERT attirent l'attention sur des cas d'intra-dermo-réaction de Mantoux négatives chez des sujets présentant à l'examen radiologique des calcifications pulmonaires indiscutables.

E. COULAUD insiste de son côté sur la fréquence de la négativation des réactions tuberculiniques. Il invoque à l'origine de ce changement les maladies anergisantes classiques, des troubles endocriniens,

certaines états physiologiques, et aussi des causes spécifiques en rapport avec l'évolution des lésions bacillaires elles-mêmes.

Récemment MM. PAISSEAU, VALTIS et KAYEM rapportent des cas de longue dissociation entre cuti-réaction négative et intradermo-réaction positive, ainsi que des cas de négativation de la cuti-réaction avec persistance d'une intra-dermo-réaction positive. Enfin, fait plus important, ils signalent une négativation complète des deux réactions observée chez une enfant de 7 ans 1/2.

MM. COULAUD et LEMANISSIER insistent encore sur la fréquence de la disparition de l'allergie tuberculinique. Ils ont observé un grand nombre d'enfants ayant été longtemps en contact avec des tuberculeux et montrant radiologiquement des calcifications indiscutables et ne réagissant cependant point à la tuberculine.

A l'étranger, OPIE et MAC PHEDRAN, dans un travail sur la contagion familiale de la tuberculose, signalent, parmi 104 enfants ne réagissant pas à 1 mgr. de tuberculine intradermique, 18 avec lésions tuberculeuses latentes indiscutables; d'autre part, les mêmes auteurs indiquent que sur 577 enfants suivis dans un dispensaire, enfants ne réagissant pas à 1 mgr. de tuberculine, 28, soit 5 %, leur ont montré des calcifications pulmonaires; parmi les élèves des écoles de Philadelphie, le taux a même été de 12 %.

Mais c'est sans conteste à M. PARETZKY que l'on doit le plus important travail dans ce domaine. L'auteur utilise l'intradermo-réaction de Mantoux et injecte jusqu'à 1 mgr. ou même 10 mgr. de tuberculine si des doses inférieures ne provoquent pas de réactions. Il considère, à juste titre, qu'une réaction négative à ces très fortes doses peut être acceptée comme une absence de sensibilité. Il a recueilli, entre juin 1933 et avril 1935, 80 cas de disparition de l'allergie directement observée. Il s'agit dans ces observations d'enfants recrutés dans 67 familles différentes. Dans 21 cas, il a pu suivre le cycle complet : initialement, réaction négative, puis réaction positive, pour aboutir enfin à une réaction négative même à la dose de 10 mgr. La durée de ce cycle a varié d'un minimum de 1 an, 7 mois et 16 jours jusqu'à un maximum de 4 ans, 7 mois, 4 jours (chiffres naturellement approximatifs puisque l'apparition, comme la disparition, peuvent s'être produites avant la date de la recherche). Les sujets en cause étaient, bien entendu, indemmes de toutes maladies anergisantes.

Les 80 cas de négativation représentaient 6 % du total des sujets allergiques examinés. 30 de ces négativations échappèrent aux examens ultérieurs, 33 se montrèrent définitives, tout au moins dans les limites de durée de l'expérience, enfin 17 ne furent que temporaires, allant de quelques semaines à plusieurs mois.

D'autre part PARETZKY rapporte, en dehors de ces 80 sujets complètement négatifs, 17 chez qui l'on observa une nette décroissance de sensibilité tuberculinique : 9 qui, tout en restant positifs à 0.1 mgr., virent l'intensité de leur réaction décroître, et 8 qui, devenant négatifs à cette dose, restèrent positifs à des doses plus élevées.

II. — L'INTERPRÉTATION DE CES FAITS D'EXTINCTION DE L'ALLERGIE

Telles sont les principales observations d'extinction de l'allergie tuberculinique; faits rares encore et quelque peu épars, mais dont la découverte semble devenir plus fréquente depuis que l'attention est attirée sur ces anomalies apparentes de l'allergie.

Il est bien évident que toutes les observations envisagées concernaient des sujets sains, en apparence indemnes de maladies anergisantes ou de toute autre cause d'anergie transitoire. Comment donc intégrer ces cas dans le cadre des tendances évolutives de l'allergie tuberculinique? Il semble qu'il faille ici encore attribuer l'extinction de l'allergie à la tendance des lésions abortives à se stériliser. Les expériences de MM. AMEUILLE, SAENZ et CANETTI concernant les inoculations au cobaye de lésions prélevées à l'autopsie, concernaient aussi bien les enfants que l'adulte, ce qui établit que la stérilisation se produit à tout âge. Si un nouveau

contact avec les bacilles ne vient pas rallumer l'allergie établie par la primo-infection, on aboutira à la disparition de celle-ci. Le fait est particulièrement net dans les cas signalés par MM. KOURILSKY et ONG-SIAM-GWAN. Les trois sujets observés se fixèrent à la campagne à la découverte de leurs lésions de primo-infection et y demeurèrent indéfiniment; ce qui revient à dire que si, dans les conditions habituelles de la vie humaine où nous observons l'allergie tuberculinique, celle-ci se montre constamment positive, c'est que le sujet tuberculeux est soumis de temps à autre à de petites réinfections. S'il ne s'en produit pas, l'allergie peut disparaître à peu près complètement.

Il est d'ailleurs un fait clinique et expérimental incontestable. Les hommes et les animaux inoculés avec du B. C. G. ont une allergie transitoire, variable avec la dose injectée, mais qui disparaît toujours, sauf si l'injection vaccinale est renouvelée ou est suivie d'une contagion par un bacille virulent. Chez l'animal, l'allergie persiste le plus souvent tant que dure la lésion provoquée par l'inoculation vaccinale et tant que l'on peut mettre en évidence le B. C. G. lui-même dans cette lésion. On a fait les mêmes constatations chez l'enfant dans les très rares cas où une mort par accident ou affection intercurrente a permis une vérification anatomique. Si l'allergie a disparu, il n'est plus possible de retrouver des traces de la lésion vaccinale sous forme d'une adénopathie avec présence de B. C. G.,

comme cela est la règle dans les cas identiques à réactions positives.

Somme toute, l'allergie constatée chez un sujet relève de deux facteurs jouant en sens opposés : la tendance spontanée des lésions tuberculeuses à se stériliser, d'une part, les réinfections successives, d'autre part, qui viennent rallumer l'allergie défaillante; il n'y a pas continuité véritable mais succession d'allergies différentes. Si les causes de réinfection s'espacent (séjour à la campagne), il est dès lors possible d'observer une période plus ou moins longue d'extinction des réactions, entre deux périodes allergiques. Si l'on constate une extinction des réactions chez un jeune sujet, il semble que l'on ait justement fait le test dans une de ces périodes intercalaires.

CHAPITRE VII

LES RAPPORTS ENTRE REINFECTION ET ALLERGIE

Nous avons vu le rôle prédominant de la réinfection dans l'évolution à longue échéance de l'allergie humaine. C'est grâce à elle que l'allergie se maintient et s'intensifie. C'est par son absence que l'allergie décline. Ces faits peuvent être précisés par quelques données expérimentales qui instruisent mieux sur leur mécanisme.

WILLIS, en 1928, injecte à des cobayes un bacille peu virulent, la souche R1 de TRUDEAU. Au bout de 18 mois, l'allergie que leur a conférée cette inoculation est éteinte, les animaux sont totalement insensibles à la tuberculine. Ils reçoivent alors une nouvelle inoculation de la même souche atténuée, qui leur confère une intense réactivité tuberculinique en 4 à 5 jours, alors que des témoins indemnes de toute inoculation antérieure ne s'allergissent qu'en 15 jours avec une même dose du même

bacille. Il y a donc, lors d'une réinfection sur sensibilité tuberculinique éteinte, une intense accélération de l'apparition de l'allergie.

Ce phénomène capital a été récemment vérifié et confirmé par MM. SAENZ et CANETTI. Des cobayes sont primo-infectés par du B. C. G. ou par une souche lupique presque avirulente; ils cessent de réagir à la tuberculine de 10 à 26 mois plus tard. Ils présentèrent 5 jours après une réinfection virulente une forte sensibilité tuberculinique, c'est-à-dire en trois fois moins de temps que des témoins ayant reçu la même dose bacillaire en injection primo-infectante.

Cet important phénomène existe-t-il chez l'homme? Il est facile de l'apprendre en injectant du B. C. G. à des sujets devenus insensibles. N'ayant pas la possibilité actuellement de trouver un nombre suffisant de sujets chez lesquels on a observé directement une négativation, on peut s'adresser à des vieillards insensibles, la majorité d'entre eux ayant sûrement réagi auparavant. MM. WEILL-HALLÉ et SAYÉ précisent que le délai d'apparition de l'allergie après une première injection de B. C. G. par voie parentérale est en général de 7 à 8 semaines, parfois 3 à 4 semaines si les doses sont particulièrement élevées, mais jamais au-dessous. Ils insistent sur les facteurs individuels pouvant faire varier dans des mesures importantes la durée de cette période anté-allergique.

MM. CANETTI et LACAZE ont injecté 2/10 de mgr. de B. C. G. par voie sous-cutanée à 30 sujets, la plupart de plus de 50 ans, tous insensibles à la solution de tuberculine au 1/100. La réactivité tuberculinique était recherchée au 6^e jour, puis entre le 10^e et le 15^e jour, par la solution de tuberculine au 1/100. Au 6^e jour, 13 sujets sur 30 réagissent (soit 43 %). Des 18 négatifs, l'un mourut peu après et 4 ne purent être suivis. Parmi les 12 qui purent être explorés entre le 10^e et le 15^e jour, 6 s'étaient positifs. Des 6 derniers, 3 moururent et 3 furent perdus de vue.

Un fait ressort nettement : 43 % au moins des sujets présentèrent un raccourcissement très important de leur période anté-allergique. La réaction s'était installée quatre ou cinq fois plus vite que dans une primo-vaccination. C'est bien là le phénomène de WILLIS : sensibilisation rapide lors de la réinfection.

Mais également 6 sujets, sans présenter une accélération aussi considérable, réagissent bien plus vite que normalement (deux fois au 10^e, une fois au 13^e et trois fois au 15^e jour).

Une dernière particularité, enfin, mérite d'être notée. MM. CANETTI et LACAZE ont observé, aux emplacements des intradermo-réactions effectuées préalablement pour établir la négativité du sujet, l'apparition d'une rougeur et de prurit, 24 à 48 heures après l'inoculation du B. C. G., une sorte de reviviscence de la réaction. Tout se passait

comme si les substances antigéniques libérées par le B. C. G. diffusaient et se fixaient en 48 heures sur les cellules du derme encore imprégnées de tuberculine. Ce fait est d'ailleurs très inconstant.

La réinfection sensibilise plus rapidement que la primo-infection. Le phénomène de WILLIS existe donc bien chez l'homme. Quelques exceptions apparaissent cependant dans la recherche de CANETTI. Peut-être le hasard a-t-il épargné à ces individus une primo-infection antérieure, ou bien étaient-ils en « anergie terminale ». Sinon, il faut invoquer des différences individuelles dans la resensibilisation comme il y en a dans la sensibilité première.

Sur les autres caractères de l'allergie de retour, on ne sait actuellement que peu de choses. Les statistiques auxquelles nous avons eu recours indiquent qu'elles se renforcent chaque fois. D'une façon plus précise, on voit dans le travail de MM. TROISIER, DÉVELAY et WEISS-ROUDINESCO, que les injections de B. C. G. à des vieillards avaient produit au 4^e mois une sensibilité telle que les réactions cutanées eurent de 6 à 7 millimètres de diamètre; ceci dépasse ce que donne le B. C. G. en injection primo-infectante. CANETTI ne put observer ses sujets jusqu'au plein développement de leur allergie, cependant dans deux cas il y eut dès le 10^e jour des réactions de 15 à 20 mm. de diamètre. Il y aurait donc renforcement de l'allergie de retour.

Quant à la durée de l'allergie de retour, elle reste inconnue; on pourrait, à ce point de vue, tirer

d'utiles enseignements de l'étude de l'allergie des primo-vaccinés au B. C. G. et de celle des revaccinés.

Il faut tenir compte du travail expérimental de BUXTON, GLOVER, DALLING et BOSWORTH dont les conclusions au sujet de l'allergie seconde ne sont pas conformes à celles des autres auteurs. Ils étudient l'allergie des bovidés périodiquement revaccinés par le B. C. G.; c'est la durée et surtout l'intensité de l'allergie tuberculinique qui est envisagée. Les expérimentateurs constatent d'abord que l'allergie consécutive à une première injection intraveineuse de B. C. G. met 12 ou 18 mois à disparaître; celle ramenée par une revaccination identique s'efface souvent dès le 6^e mois. Donc l'allergie de retour est bien moins durable que l'allergie première. D'autre part, des bœufs reçoivent six injections intraveineuses de B. C. G. à six mois d'intervalle : chaque fois l'intensité allergique qui résulte de ces réinfections est moindre, si bien qu'après la 3^e injection vaccinale l'allergie ne remonte plus qu'à des taux insignifiants. Ces mêmes animaux sont soumis ensuite à une réinfection virulente sous forme d'ingestion de 5 mgr. de bacilles bovins. L'ascension allergique observée alors est forte, mais reste en deçà de celle provoquée par une primo-vaccination. Enfin, dans une dernière série d'expériences où les injections vaccinales et les injections de bacilles virulents sont combinées de façons diverses, on observe que les réinfections,

quelle que soit leur nature, ne font jamais remonter l'allergie au niveau que la première injection vaccinale avait permis d'atteindre, et même, le mouvement de restauration allergique qu'elles déterminent va assez régulièrement en s'affaiblissant. Il y a une seule exception à cette tendance générale : lorsque les animaux d'expériences sont mélangés à des bovidés malades, donc exposés à s'infecter naturellement, on observe une très forte réascension allergique.

Le dernier fait mis à part, on voit que chez les bovidés l'allergie de retour est moins intense que l'allergie première et se restaure chaque mois fortement. C'est là le contraire de ce que l'on observe chez l'homme où l'allergie s'intensifie pendant longtemps. Comment concilier les deux choses ? Il faut envisager les nombreux facteurs intervenant dans l'allergie première, jouant également un rôle dans l'établissement de l'allergie de retour, on voit alors les différences entre l'un et l'autre cas. L'espèce humaine est plus sensible à l'infection tuberculeuse que l'espèce bovine, d'où, peut-être, tendance à la diminution allergique chez celle-ci, à l'accroissement chez celle-là, pour une même cause infectante. Différence de virulence d'infection, l'infection occulte de l'homme étant le plus souvent à bacilles normalement virulents ; au contraire, celle réalisée dans les expériences des auteurs anglais sont toujours, au début tout au moins, une infection par B. C. G., donc avirulente. Enfin, dif-

férence de circonstance d'infection, une infection expérimentale ne reproduisant jamais exactement une infection naturelle, vérité qui apparaît d'autant mieux que nous avons vu que les animaux s'infectant naturellement voient leur allergie s'accroître.

Telles sont les trop rares données expérimentales que nous connaissons sur les rapports entre réinfections et allergie. Les lacunes dans l'observation de l'homme ne peuvent être comblées par l'expérimentation sur l'animal. Le problème de l'allergie seconde n'est pas encore résolu.

CONCLUSIONS

Les données actuelles sur les tendances évolutives de l'allergie tuberculinique sont encore incomplètes. On ignore encore la fréquence réelle de l'extinction de la sensibilité tuberculinique. On ne connaît que des observations particulières, mais on ne possède pas encore de statistiques étendues sur ces faits. Le délai séparant la stérilisation des lésions et l'extinction de l'allergie n'est pas précisé, même en expérimentation. Les constatations d'extinction de l'allergie tuberculinique doivent-elles être considérées comme une régression de l'infestation tuberculeuse générale, ou bien comme un fait découvert grâce à des examens systématiquement pratiqués à une plus grande échelle?

Ces données nouvelles sur l'allergie en général amèneront probablement à des connaissances plus précises sur l'allergie en particulier, ce qui aura un point de vue pratique immédiat. Ainsi une sensibilité tuberculinique persistante malgré l'absence de réinfection serait l'indice de l'inaptitude du sujet à stériliser ses lésions latentes, éventualité

fâcheuse, celles-ci pouvant être à l'origine d'une dissémination bacillaire sous l'influence d'une cause extérieure telle que fatigue, privations; ce seraient des candidats à la « tuberculose maladie ». Au contraire, les individus qui négativeraient rapidement une réaction tuberculinique dans les mêmes conditions seraient particulièrement aptes à se débarrasser des bacilles ayant pu pénétrer dans leur organisme. Il ne s'agit là encore que d'hypothèses, mais ces possibilités sont d'importance, puisqu'on aurait là un moyen de connaître le comportement de l'organisme devant le bacille tuberculeux.

Quoi qu'il en soit, ces données nouvelles augmentent nos connaissances sur l'allergie tuberculinique. Nous les résumerons ainsi :

I. — La réactivité tuberculinique de l'espèce humaine croît en intensité jusqu'à l'âge adulte.

II. — Elle décroît d'intensité pendant l'âge mûr et la vieillesse. Quelquefois elle disparaît complètement.

III. — Le mouvement de croissance est plus général, plus marqué, et dure plus longtemps que le mouvement de décroissance.

IV. — L'augmentation du taux de l'allergie s'explique par la répétition des infections. L'âge intervient également en ce que l'aptitude générale à la sensibilisation va en s'améliorant.

V. — Dans la décroissance tardive intervient la raréfaction des causes de réinfection dans le grand âge.

VI. — La réinfection sensibilise plus rapidement que la primo-infection. Donc la primo-allergie, si elle disparaît ou seulement s'atténue, laisse tout de même quelque chose derrière elle. Le sujet ne réagit plus comme un sujet vierge. Cette première lutte victorieuse de l'organisme avec le bacille de Koch n'aura pas été inutile.

Vu, le Doyen :

BAUDOUIN.

Vu, le Président de Thèse :

TROISIER.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris :*

CARCOPINO.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALBERT-WEIL (J.). — Les réactions tuberculiniques dans leurs rapports avec l'allergie tuberculeuse. Définition de l'allergie. Relations existant entre l'activité tuberculinique et les propriétés antigènes. (*Revue de la tuberculose*, 1932, pp. 586-602.)
- AMEUILLE (P.) et CANETTI (G.). — L'extinction des réactions tuberculiniques. (*Bulletin Médical*, 1939, pp. 829-833.)
- AMEUILLE (P.), SAENZ (A.) et CANETTI (G.). — Les réinfections tuberculeuses abortives du poumon. (*Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 8 avril 1938.)
- Tuberculose abortive et réinfection tuberculeuse. (*Presse Médicale*, 1940, pp. 585-589.)
- ARONSON (J.-D.). — Further studies on the incidence of tuberculous infection in some rural communities of the south. (*American revue of tuberculosis*, t. 28, 1933, pp. 617-635.)

- BURNAND (R.). — La poussée cachectisante de la cinquantaine chez les tuberculeux fibreux ou chroniques. (*Annales de Médecine*, t. XXIV, N° 3, octobre 1938, p. 277.)
- BUXTON, GLOVER, DALLING and BOSWORTH. — Resistance induced by multiple doses of the vaccine. (*Journal of comparative pathology*, vol. 52, 1939, pp. 273-300.)
- CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose. (Masson, Paris, 1936.)
- CANETTI (G.). — Les réinfections tuberculeuses latentes du poumon. (Paris, Vigot, 1939.)
- CANETTI (G.) et LACAZE (H.). — Les grandes tendances évolutives de l'allergie tuberculinique chez les sujets non tuberculeux. Allergie et réinfection. (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. 65, 1940, p. 538.)
- COULAUD (E.). — La valeur des cuti-réactions négatives. (*Revue de la Tuberculose*, 1936, pp. 1185-1190.)
- DEBENEDETTI (R.-L.), TRESSARIEUX (P.) et BALCAIRIES (E.). — Cuti-réactions tuberculiniques et états radiologiques. (*Revue de la Tuberculose*, 1938, pp. 1098-1100.)
- DEBRÉ (R.) et LELONG (M.). — Conséquences pratiques des notions acquises sur le début de la tuberculose chez l'enfant. Son dépistage, son traitement. (*Presse Médicale*, 1937, pp. 1691-1693.)

- HEISE (F.-H.) and LAWRASON-BROWN. — The intracutaneous réaction of tuberculous to glycerine bouillon and tuberculin. (*American Journal of tuberculosis*, vol. 6 (2), 1923, pp. 1084-1086.)
- HIRSZFELD (H.). — Le rôle de la constitution dans les maladies infectieuses de l'enfance. (Paris, Masson, 1939.)
- IMBERT (P.), DESBIEZ et JACQUIS. — Sur les variations de l'allergie cutanée à la tuberculine. Allergie à éclipses. (Société Nationale de Médecine et des Sciences médicales. C. R. In *Lyon Médical*, N° 13, 1939, p. 360.)
- KAYNE (G.). — The Mantoux test in a general hospital population. (*The Lancet*, 1934, t. II, pp. 1333-1335.)
- KOURILSKY (R.) et ONG-SIAM-GWAN. — Réactions cutanées allergiques et réactions humorales chez les tuberculeux. (*Revue de la Tuberculose*, 1937, pp. 345-350.)
- MAC PHEDRAN et OPIE. — The spread of tuberculous in families. (*American Journal of hygiene*, vol. 22, 1935, pp. 565-643.)
- PAISSEAU (O.), VALTIS (J.) et KAYEM. — Sur certaines anomalies des réactions tuberculiniques. (*Presse Médicale*, 1938, pp. 225-226.)
- PARETSKY (M.). — The disappearance of specific skin hypersensitiveness in tuberculosis. (*American Journal of tuberculosis*, volume 33, 1936, pp. 370-395.)

- POPPER (M.) et AUBERT (H.). — Tuberculino-réaction et calcifications pulmonaires. Considérations sur l'infection tuberculeuse. (*Revue de la Tuberculose*, 1936, pp. 460-464.)
- ROBERTS (E.-F.). — Variations in tuberculosis allergy. (*Journal Biol. et Méd.*, 1930, p. 341.)
- SAENZ (A.) et CANETTI (G.). — Recherches sur le sort du bacille de Koch chez les sujets cliniquement non tuberculeux. (*Annales de l'Institut Pasteur*, vol. 62, pp. 361-406.)
- TROISIER (J.), DEVELAY (S.) et WEISS-ROUDINESCO. — Sensibilité à la tuberculine provoquée chez le vieillard par le B. C. G. (*Presse Médicale*, 1929, pp. 137-138.)
- TROISIER (J.) et MONNEROT-DUMAINE. — Les limites de la spécificité de la cuti-réaction tuberculinique. (*Revue de la Tuberculose*, vol. II, 1930, pp. 425-430.)
- WEILL-HALLE et SAYE (L.). — L'apparition de l'allergie tuberculinique après la vaccination au B. C. G. par voie parentérale. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, vol. 118, année 1937, pp. 228-233.)
- WELLS et SMITH. — The epidemiology of tuberculosis in Kingston (Jamaica). (*American Revue of tuberculosis*, 1936, t. 34, pp. 43-66.)

Imprimerie 7 bis, Rue des Suisses, Paris

51